

DER GLUTATHIONSPIEGEL DES BLUTES BEI LEBER-
GESUNDEN UND LEBERKRANKEN NACH INTRAVENÖSER
INJEKTION EINES KOMPLEXEN CALCIUM-NATRIUM-
SALZES DER AETHYLENDIAMINTETRAESSIGSÄURE
("MOSATIL", BAYER-LEVERKUSEN).

Hans Jöckel

1958

Aus der Medizinischen Universitätsklinik

zu Mainz

(Direktor: Professor Dr. med. K. V o i t)

DER GLUTATHIONSPIEGEL DES BLUTES BEI LEBER-
GESUNDEN UND LEBERKRANKEN NACH INTRAVENÖSER
INJEKTION EINES KOMPLEXEN CALCIUM-NATRIUM-
SALZES DER AETHYLENDIAMINTETRAESSIGSÄURE
("MOSATIL", BAYER-LEVERKUSEN).

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johannes Gutenberg-Universität
Mainz

vorgelegt von
Hans Jöckel
aus Wiesbaden

1958

Dekan: Professor Dr.med.Heinz Lossen

Referent: Professor Dr.med.Helmut Gros

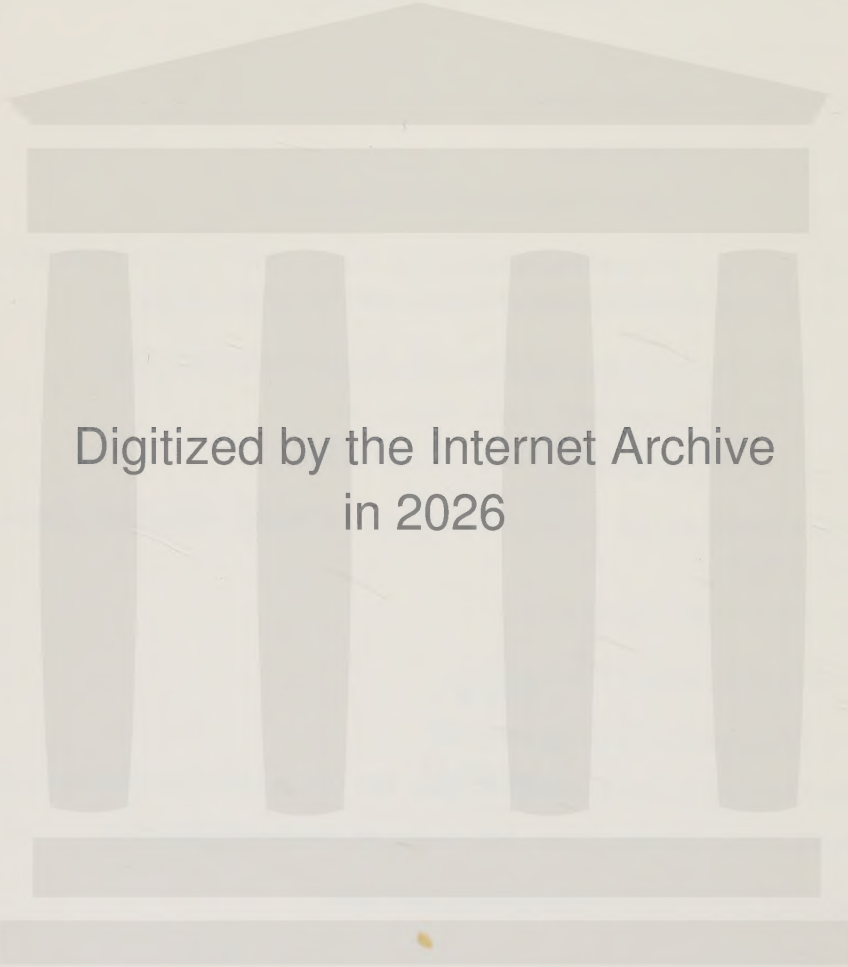
Correferent: Professor Dr.med.Kurt Voit

Datum des Diploms 4. Juni 1958



INHALTSVERZEICHNIS.

	Seite
A. Chemie und Funktion des Tripeptids Glutathion.	
a.) Chemie des Glutathions	6
b.) Funktionen des Glutathions	
1.) Aktivierung fermentativer Vorgänge	7
2.) Zellatmung	8
3.) Entgiftungsfunktion	8
4.) Weitere Funktionen	8
c.) Die Leber und der Glutathionstoffwechsel	9
B. Methodik der Glutathionbestimmung im Blut. Der Glutathionspiegel des Blutes beim Lebergesunden und beim Leberkranken.	
a.) Die quantitative Bestimmung des Glutathions im Blut	11
b.) Der Glutathionspiegel beim Gesunden	12
c.) Der Glutathionspiegel beim Leberkranken	13
C. Die Beeinflussung des Glutathionspiegels durch 2,3-Dimerkapto- propanol (BAL).	15
Pharmakologie des "Mosatil".	16
D. Eigene Untersuchungsergebnisse.	
a.) Die Versuchsanordnung	18
b.) Tabellarische Zusammenstellung der Untersuchungsergebnisse	18
c.) Graphische Darstellung der Untersuchungsergebnisse	19
E. Besprechung der Untersuchungsergebnisse.	32
F. Zusammenfassung.	35
G. Literaturverzeichnis.	37



Digitized by the Internet Archive
in 2026

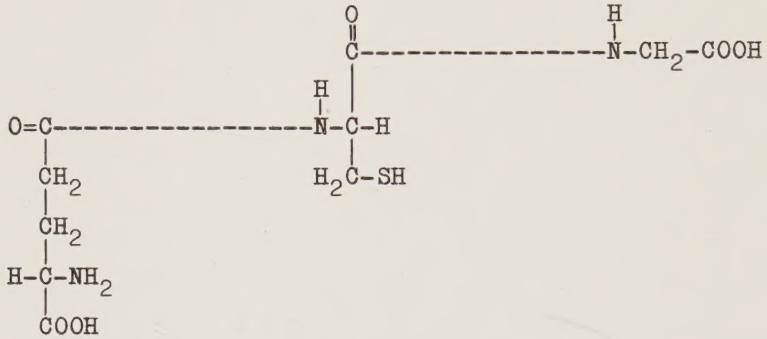
CHEMIE UND FUNKTION DES TRIPEPTIDS GLUTATHION.

a.) Chemie des Glutathions.

Das Glutathion (1) ist ein natürlich vorkommendes Peptid von der Summenformel $C_{10}H_{17}N_3SO_6$.

Glutathion wurde in den meisten tierischen Geweben nachgewiesen und ist physiologischer Bestandteil des Blutes.

Am Aufbau des Glutathionmoleküls beteiligen sich drei Aminosäuren: die Glutaminsäure, das Cystein und das Glykokoll.

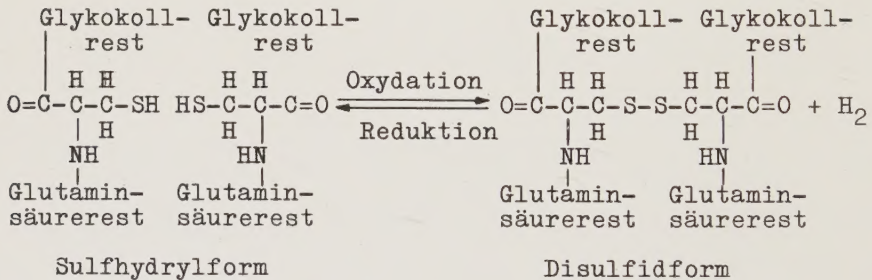


Glutaminsäurerest

Cysteinrest

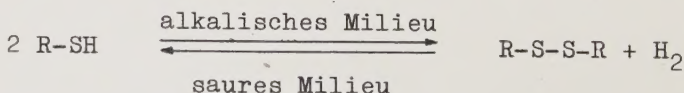
Glykokollrest

Die Sulfhydrylgruppe des Cysteinrestes behält im Verbande des Glutathionmoleküls die Fähigkeit bei, sich unter Wasserstoffabgabe mit der Sulfhydrylgruppe eines zweiten Glutathionmoleküls nach Art der Cystinbildung zu verbinden. Dieser Vorgang ist reversibel.



Die Reaktion läuft in beiden Richtungen leicht ab. Bei der Oxydation gibt das Glutathion Wasserstoff ab (Donator), bei der Reduktion nimmt es Wasserstoff auf (Acceptor). Die reduzierte und die oxydierte Form des Glutathions bilden somit ein reversibles Redoxsystem (1)(2).

Die Verlaufsrichtung der Reaktion hängt ab von dem P_H -Wert des Milieus.



Zu einer Änderung der Verlaufsrichtung dieser Reaktion reichen bereits geringe Verschiebungen des P_H -Wertes aus.

Im Folgenden wird das Glutathion in seiner reduzierten Form (Sulphydrylform) als Glutathiol, in seiner oxydierten Form (Disulfidform) als Glutathionid bezeichnet.

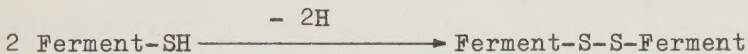
b.) Funktionen des Glutathions im Organismus.

1.) Aktivierung fermentativer Vorgänge.

Die zelleigenen Proteinasen Papain und Kathepsin sind in ihrer Wirkung an die Gegenwart eines Aktivators gebunden. Für das Papain ist dieser Aktivator die Phytokinase, für das Kathepsin die Zookinase. Nach WALDSCHMIDT-LEITZ ist die Zookinase identisch mit dem Glutathion, und auch die Phytokinase muss chemisch dem Glutathion sehr nahe stehen, denn nach GRASSMANN ist die Phytokinase ein Peptid, das überwiegend aus Glutaminsäure und Cystein besteht und ausserdem vielleicht noch geringe Mengen Glykokoll enthält.

Die aktivierende Wirkung des Glutathions auf die katheptischen Fermente beruht nach BERSIN offenbar auf folgendem Mechanismus:

Die katheptischen Fermente sind in ihrer Wirksamkeit abhängig vom Vorhandensein freier SH-Gruppen; in der Reaktion



werden diese Enzyme unwirksam; erst wenn Stoffe mit SH-Gruppen (z.B. Glutathion) neben den inaktiven Enzymen auftreten, können diese in der Reaktion $\text{Ferment-S-S-Ferment} + 2 \text{ R-SH} \rightarrow 2 \text{ Ferment-SH} + \text{R-S-S-R}$ reaktiviert werden.

Für diese Theorie spricht die Tatsache, dass nur das reduzierte Glutathion (Glutathiol) experimentell als Aktivator der katheptischen Fermente in Frage kommt.

Neben der Fermentaktivierung obliegt dem Glutathion eine Aufgabe in der Zellatmung, die den Wechsel zwischen reduzierter und oxydierter Form des Glutathions (Redoxsystem) bedingt. Da das Glutathion nur in seiner reduzierten Form fermentaktivierend wirkt, muss eine direkte Verknüpfung zwischen Eiweissabbau und Zellatmung angenommen werden. Ist die Sauerstoffversorgung der Zelle ausreichend, dann liegt das Glutathion in der Zelle als Disulfid-Form (Glutathionid) vor; die Proteolyse ist sehr gering. Verschlechtert sich aber die Sauerstoffversorgung der Zelle, dann geht das Glutathion mehr und mehr in die reduzierte Form (Glutathiol) über, aktiviert in dieser Form die kathepti-

schen Fermente und bringt die Proteolyse in Gang; die Zelle deckt ihren Energiebedarf nun nicht mehr allein durch oxydative Prozesse; sie geht zur Energielieferung aus hydrolytischen Vorgängen über (1).

2.) Zellatmung.

Das Glutathion gehört, wie auch das Vitamin C, als reversibles Redoxsystem zu den Gewebsbestandteilen, die in gewissem Umfang bei der Zellatmung, neben den für diesen Vorgang spezifischen Fermentsystemen, als Wasserstoffüberträger mitwirken können. Substratspezifität und grosse Leistungsfähigkeit des Glutathion-Redoxsystemes werden zwar einerseits für unwahrscheinlich erachtet, andererseits soll das Glutathion nach WIELAND (3) in der Lage sein, den verfügbaren aktivierten Wasserstoff auf solche Verbindungen zu übertragen, deren sich die Zelle nicht direkt als Wasserstoffacceptor bedienen kann.

Auch bei den anaeroben Abbaureaktionen, den Gärungen, kommt dem Glutathion als Wasserstoffacceptor eine Bedeutung zu, jedoch muss, bei der relativ geringen Konzentration des Glutathions, seine Aufnahmefähigkeit bald erschöpft sein, sodass diese anaeroben Abbauvorgänge vorwiegend als gekoppelte Oxydoreduktionen ablaufen.

Auf den vermuteten Zusammenhang zwischen Zellatmung und Proteolyse über das Glutathion wurde bereits hingewiesen (1).

3.) Entgiftungsfunktion.

Neben der indirekten entgiftenden Wirkung, die das Glutathion ganz allgemein durch seine Teilnahme an der normalen Zellatmung hat, kommt ihm eine direkte Entgiftungsfunktion insofern zu, als es in der Lage ist, im intermediären Stoffwechsel entstandene oder von aussen zugeführte giftige Substanzen an Stelle des H-Atoms an die Sulfhydrylgruppe zu binden und damit unschädlich zu machen, oder aber Gifte, die als Oxydantien wirken, durch Reduktion zu inaktivieren.

Der Modus der Entgiftung durch Bindung der giftigen Substanz an die Sulfhydrylgruppe des Glutathions findet sich vor allem bei Schwermetallvergiftungen; hier wird das Schwermetall-Ion für das H-Atom in die Sulfhydrylgruppe aufgenommen und damit inaktiviert.

Auch die bei seinem intermediären Abbau freiwerdenden Bausteine des Glutathions: Cystein, Glutaminsäure und Glykokoll haben, jeder für sich, eine entgiftende Wirkung; sie bilden mit der giftigen Substanz gepaarte Verbindungen und machen sie auf diese Weise unschädlich (4).

4.) Weitere Funktionen.

Die Zahl der Funktionen, die dem Glutathion, über die schon erwähnten Aufgaben hinaus, zugeschrieben werden, ist gross. So soll das Glutathion beim Zellwachstum eine fördernde Rolle spielen; es soll auf

das reticuloendotheliale System als Aktivator wirken; eine Beziehung zum Vitamin C und zur Nebennierenfunktion wird angenommen; ein Einfluss auf die Antikörperbildung und auf die Erhöhung der Widerstandskraft gegenüber Infektionen wird vermutet (5)(6). Auf Grund von Untersuchungen über den Einfluss intravenös injizierten Glutathions auf den Blutzuckerspiegel, die Milchsäure, Brenztraubensäure, Ketoglutarsäure und Citronensäure des Blutes wird angenommen, dass das Glutathion auch in die Phosphorylisierungsprozesse des Organismus eingreift (7).

c.) Die Leber und der Glutathionstoffwechsel.

Tierexperimente weisen ebenso wie klinische Beobachtungen darauf hin, dass die Leber im Glutathionstoffwechsel eine zentrale Stellung einnehmen muss.

So wird von BARBARO-FORLEO und Mitarbeitern (8) das Untersuchungsergebnis von BINET und WELLER (9) bestätigt, dass im Tierexperiment das aus der Leber ausströmende Blut einen höheren Glutathiongehalt hat als das einströmende; ein Untersuchungsergebnis, das für eine Glutathionsynthese in der Leber spricht. In der Verdauungsperiode liegen die Verhältnisse umgekehrt; hier wird offenbar Glutathion in der Leber zurückgehalten.

Eine Schädigung des Leberparenchyms muss mithin auch zu einer Störung des Glutathionstoffwechsels führen. Tierexperimente bestätigen das. Mit verschiedenen Giften (Chloroform, Alkohol, Conteben, Phenylhydrazin, Allylformiat, Thyroxin, Toluylendiamin) im Tierversuch erzeugte Leberparenchymschäden führen zum Absinken der Glutathionwerte im Blut (10)(11)(12). Der Glutathiongehalt des Blutes dient hier als Spiegel für das Ausmass der Leberparenchymschädigung.

Diese tierexperimentellen Ergebnisse werden durch Beobachtungen bei Leberkranken bestätigt. Auch hier ist die Höhe des Glutathionspiegels im Blut ein Mass für die Schwere der vorliegenden Leberparenchymschädigung (4)(13)(14). Das Absinken des Blut-Glutathionspiegels bei Lebererkrankungen kann zum grossen Teil, besonders in weit fortgeschrittenen Fällen von Leberparenchymschäden, durch die Einschränkung der Glutathionsynthese erklärt werden; es muss aber auch bei Lebererkrankungen an einen Mehrverbrauch von Glutathion gedacht werden, wobei das Glutathion vielleicht zur Entgiftung von in der erkrankten Leber entstehenden giftigen Stoffwechselprodukten verwandt wird (4).

Die Leber ist sicher der wichtigste, aber nicht der einzige Ort der Glutathionsynthese; auch in der Darmschleimhaut entsteht Glutathion; wahrscheinlich ist die Glutathionsynthese sogar in allen Geweben möglich (15).

METHODIK DER GLUTATHIONBESTIMMUNG IM BLUT.

DER GLUTATHIONSPIEGEL DES BLUTES BEIM
GESUNDEN UND BEIM LEBERKRANKEN.

a.) Die quantitative Bestimmung des Glutathions im Blut.

Bei unseren Untersuchungen bestimmten wir den Glutathiongehalt des Blutes nach der von RAUSCH (16) angegebenen jodometrischen Methode, und zwar in ihrer von ANDRES (14) mitgeteilten modifizierten Form.

Diese Methode erfasst das Glutathion nur in seiner reduzierten Form (Glutathiol), nicht aber auch die oxydierte Form (Glutathionid); eine Tatsache, die bei unseren Untersuchungen insofern nicht ins Gewicht fällt, als das für die Stoffwechselvorgänge entscheidende reduzierte Glutathion über 90% des in den Geweben vorkommenden Gesamt-Glutathions ausmacht (15). Andere SH-Gruppen enthaltende Substanzen, die bei dieser Methode mitbestimmt werden, sind quantitativ so gut wie bedeutungslos (17). GROS und KIRNBERGER betonen, dass die jodometrische Methode nach RAUSCH, wenn auch die damit erhaltenen Werte nicht ausschliesslich dem tatsächlich vorhandenen Glutathion entsprechen dürften, doch klinisch verwertbare Vergleichsmöglichkeiten bietet.

Technik der Bestimmung:

3 ccm Venenblut, in einer Vollpipette genau abgemessen, werden sofort nach der Entnahme in 15 ccm Aqua destillata gegeben. Diese Mischung bleibt mindestens 5 min zur Haemolyse stehen. Zur Eiweissfällung werden dann 12 ccm einer 5%-igen Metaphosphorsäurelösung (im Kühlschrank aufbewahrt) zugegeben. Das Gemisch wird mehrmals geschüttelt und dann filtriert (SCHLEICHER-SCHÜLL-Filter Nr. 597). Das Filtrat wird sofort für 30 min in den Kühlschrank gegeben.

5 ccm des gekühlten Filtrats werden mit 0.5 ccm einer 4%-igen Kaliumjodidlösung und 10 Tropfen einer Stärkelösung versetzt; es wird dann gleich anschliessend mit einer n/1000 Kaliumjodatlösung bis zum Bestehenbleiben einer zarten Blaufärbung titriert.

Berechnung:

1 ccm n/1000 Kaliumjodatlösung entspricht 0.307 mg Glutathiol.

Der Glutathiolgehalt des Blutes in mg% wird berechnet nach der Formel:

$$c \cdot F \cdot 0.307 = \text{mg\% Glutathiol.}$$

c = die verbrauchte Menge an n/1000 Kaliumjodat in ccm.

F = der Faktor, der angibt, wie oft die im titrierten Filtratanteil vorhandene Blutmenge in 100 ccm Blut enthalten ist. Für die hier angegebene Methode ist F = 200.

Die Berechnungsformel lautet also:

$$c \cdot 200 \cdot 0.307 = \text{mg\% Glutathiol.}$$

$$c \cdot 61.4 = \text{mg\% Glutathiol.}$$

Aus jedem Filtrat stellten wir jeweils 3 Ansätze her, von denen 2 titriert wurden, während der dritte zum Farbvergleich diente.

Wie wir oben angaben, wurde das Filtrat für 30 min in den Kühlschrank gestellt. Gegen ein allzu langes Aufbewahren des Filtrates vor der Titration spricht das Untersuchungsergebnis von ANDRES (14), der feststellen konnte, dass nach 8 Stunden bereits eine nicht unerhebliche Verminderung des Glutathiolwertes eingetreten ist. Weiter folgt aus diesem Untersuchungsergebnis, dass Glutathiolwerte nur dann miteinander verglichen werden sollten, wenn zwischen der Blutentnahme und der Titration des Filtrates stets die gleiche Zeitspanne liegt.

Obwohl mit dieser Methode, wie oben dargelegt, nur die reduzierte Form des Glutathions und nicht das Gesamtglutathion erfasst wird, hat es sich eingebürgert, den errechneten Wert als den Glutathiongehalt des Blutes zu bezeichnen. Wir schliessen uns in unserer Darstellung dieser vereinfachenden Art der Bezeichnung an, da, wie oben bereits ausgeführt, die oxydierte Form des Glutathions, das Glutathionid, quantitativ so gut wie garnicht von Bedeutung ist (4)(15).

b.) Der Glutathionspiegel beim Gesunden.

GROS und KIRNBERGER (4)(18) stellten mit der von RAUSCH angegebenen jodometrischen Bestimmungsmethode bei 100 klinisch gesunden Versuchspersonen fest, dass in 80 Fällen die Werte für das Glutathion im Blut durchschnittlich zwischen 40 und 50 mg% lagen. Bei 17 Versuchspersonen ergab sich ein Wert von über 50 mg%; der höchste Wert war 56.3 mg%. In 7 Fällen lagen die Werte unter 40 mg%; der tiefste Wert war 38.3 mg%. Der Mittelwert wurde für diese 100 Gesunden mit 45.5 mg% errechnet.

GROS und KIRNBERGER stellten weiter fest, dass die jeweiligen Glutathionwerte sehr konstant waren; durch wiederholte Bestimmungen in mehrtägigen Abständen bei den gleichen Personen konnte das gezeigt werden. Einen Alters- oder Geschlechtsunterschied konnten diese Autoren nicht finden.

Ein sicherer Vergleich dieser Ergebnisse mit den Feststellungen anderer Autoren ist schwierig. So gibt RAUSCH (16) für 20 untersuchte Fälle den Mittelwert mit 39.4 mg% an; seine Untersuchungen wurden jedoch an Hautkranken durchgeführt, während GROS und KIRNBERGER den Glutathionspiegel des Blutes bei klinisch Gesunden bestimmten. Die Angaben über den normalen Glutathionwert bei VILLAR SALINAS (17), ACHARD und Mitarbeitern (18), FORNIELES ULIBARRI (19) und BINET (20) können nur sehr bedingt zum Vergleich herangezogen werden, da diese Autoren mit anderen Methoden der Glutathionbestimmung arbeiteten. Die von ihnen als normal bezeichneten Glutathionwerte sind untereinander recht verschieden.

Zum Teil weichen sie nicht unerheblich von den Werten ab, die GROS und KIRNBERGER fanden; zum Teil liegen sie aber auch in der gleichen Größenordnung wie diese.

In der vorliegenden Arbeit bezeichnen wir, GROS und KIRNBERGER folgend, den Glutathionspiegel zwischen 40 und 50 mg% als normal. Bei Werten über 50 mg% sprechen wir von einem erhöhten Glutathionspiegel des Blutes, entsprechend bei Werten unter 40 mg% von einem erniedrigten Glutathionspiegel.

c.) Der Glutathionspiegel beim Leberkranken.

Tierexperimente (10)(11)(12) und klinische Untersuchungen (4)(9)(11)(14)(20)(23)(24)(25)(26)(27)(28) haben gezeigt, dass es bei entzündlichen und degenerativen Erkrankungen des Leberparenchyms zum Absinken des Blut-Glutathionspiegels unter den Bereich der Norm kommt.

GROS und KIRNBERGER (4)(24) konnten an 44 Fällen von Hepatitis epidemica zeigen, dass der Grad der Glutathionverminderung und der Verlauf der Glutathionkurve weitgehend der Schwere des klinischen Krankheitsbildes entsprach.

Zum gleichen Ergebnis kam ANDRES (14) bei der Untersuchung von 12 Patienten, die an Lebercirrhose erkrankt waren; auch hier entsprach der Grad der Glutathionverminderung der Schwere des klinischen Krankheitsbildes.

Das Absinken des Glutathionspiegels im Blut bei Fällen von Leberparenchymschädigung könnte dadurch bedingt sein, dass durch die Erkrankung des Leberparenchyms möglicherweise ein Mehrverbrauch von Glutathion in der Leber vorliegt. Dieser Mehrverbrauch von Glutathion könnte einmal dadurch erklärt werden, dass durch das Auftreten giftiger Stoffwechselprodukte in der erkrankten Leber das Glutathion in seiner entgiftenden Funktion stark beansprucht würde; zum zweiten ist aber auch daran zu denken, dass eine pathologische Steigerung fermentativer Prozesse in der Leber zu einem Mehrverbrauch von Glutathion, zu dessen Aufgaben die Fermentaktivierung gehört, führen könnte. Bei den schweren Formen von Leberparenchymschädigungen kann der niedrige Glutathionspiegel des Blutes wohl ausserdem mit einer Einschränkung der Glutathionsynthese in der Leber erklärt werden.

Da die Funktionen der Entgiftung und der Fermentaktivierung beim Glutathion an die Sulfhydrylgruppe des Cysteins gebunden sind, lag der Gedanke einer medikamentösen Glutathionsubstitution durch SH-haltige Präparate bei der Behandlung von Lebererkrankungen nahe.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sind dabei die mit dem 2,3-Dimercaptopropanol (BAL) gemachten Erfahrungen von besonderem Interesse.

DIE BEEINFLUSSUNG DES GLUTATHIONSPIEGELS DURCH 2,3-DIMER-

KAPTOPROPANOL (BAL).

PHARMAKOLOGIE DES "MOSATIL".

a.) Die Beeinflussung des Glutathionspiegels durch 2,3-Dimerkaptopropanol (BAL).

Das 2,3-Dimerkaptopropanol (Dimerkaprol; "Bal" = British Anti-Lewisit) ist ein Dithiol, das eine grössere Affinität zu Arsen besitzt als die thiolhaltigen Enzyme des Organismus und deshalb als Antidot bei der Lewisit-Vergiftung gegeben wird. Auch andere Metalle, wie Quecksilber, Gold, Wismut, Chrom, Kupfer und Antimon, haben eine starke Affinität zum 2,3-Dimerkaptopropanol, das daher auch bei Vergiftungen mit diesen Metallen als Antidot gegeben werden kann (29). Bei der Bleivergiftung dagegen ist das 2,3-Dimerkaptopropanol kontraindiziert, da es zu einer Verschlechterung des Zustandes führt.

Die Metallvergiftungen, insbesondere die Arsenvergiftung, beruhen vermutlich auf einer Bindung des Metall-Ions an thiolhaltige Enzyme, die dadurch inaktiviert werden. Das Dimerkaptopropanol vermag auf Grund seiner stärkeren Affinität zu dem Metall-Ion mit der Enzym-Metall-Verbindung in Konkurrenz zu treten; es reisst das Metall-Ion aus dieser Verbindung an sich und reaktiviert dadurch das thiolhaltige Enzym.

Das Dimerkaptopropanol und das Glutathion haben mithin die gleiche Eigenschaft, durch Bindung von Metall-Ionen an Sulfhydrylgruppen entgiftend zu wirken. Aber nicht nur in der Entgiftungsfunktion scheint zwischen diesen beiden Stoffen eine Übereinstimmung zu bestehen; es muss vielmehr auch vermutet werden, dass die Thiolgruppen des Dimerkaptopropanols ebenso fermentaktivierend wirken wie die SH-Gruppen des Glutathions (30).

Unter einer Therapie mit BAL (Sulfactin "Homburg") sahen GROS und KIRNBERGER (4) bei schweren Fällen von Hepatitis epidemica keine sicher bewertbare Beeinflussung der Glutathionkurve. Bei leichten und mittelschweren Fällen war es ihnen dagegen bei frühzeitiger Anwendung von BAL möglich, ein Absinken des Glutathionspiegels zu verhindern; dieser stieg sogar für längere Zeit zum Teil erheblich an. Zur Erklärung der Tatsache, dass es unter der BAL-Therapie nicht in jedem Falle zu einer Beeinflussung der Glutathionkurve kommt, nehmen die Autoren an, dass die unterschiedlichen, noch recht unklaren Stoffwechselverhältnisse während der einzelnen Stadien der Hepatitis entscheidend dafür sind, ob und inwieweit der Glutathionspiegel durch BAL beeinflusst werden kann.

In den Fällen, in denen durch die BAL-Gabe das Absinken des Glutathionspiegels verhindert werden kann, es zum Teil sogar zum Anstieg der Glutathionkurve kommt, darf wohl mit Recht angenommen werden, dass ein Teil der Funktionen des Glutathions von dem Dimerkaptopropanol übernommen wird und dadurch eine relative Glutathionvermehrung eintritt.

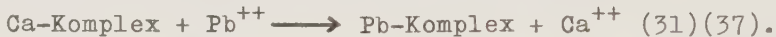
b.) Pharmakologie des "Mosatil".

Nachdem der Einfluss des bei der Bleivergiftung kontraindizierten BAL auf den Glutathionspiegel des Blutes untersucht worden war, lag der Gedanke nahe, als das komplexe Calcium-Natrium-Salz der Aethylendiamintetraessigsäure ("Mosatil", Bayer-Leverkusen) mit gutem Erfolg bei Bleivergiftungen angewandt wurde (31)(32)(33)(34)(35)(36)(37), den Glutathionspiegel des Blutes unter der Wirkung dieses Medikamentes zu beobachten. Ob diese neue Verbindung auch bei anderen Schwermetallvergiftungen wirksam sein kann, ist noch zu klären; bei der Quecksilbervergiftung ist dies nach neuen tierexperimentellen Prüfungen nicht der Fall. Das "Versenat" (Monocalcium-dinatrium-Aethylendiamintetraessigsäure) wird empfohlen bei Vergiftungen mit radioaktiven Stoffen aus der Kernspaltung (37).

Das in dem Praeparat "Mosatil" in wässriger Lösung vorliegende komplexe Calcium-Natrium-Salz der Aethylendiamintetraessigsäure hat die Summenformel $(C_{10}H_{12}O_8N_2Ca) \cdot Na_2 \cdot 6H_2O$ = Di-Na-Salz des Ca-ADT-Komplexes.

"Mosatil" enthält in seiner 12%-igen Lösung 10 mg Calcium pro ccm. Die Lösung reagiert neutral und enthält keinerlei Zusätze.

Als Antidot bei der Bleivergiftung wirkt das Di-Na-Salz des Ca-ADT-Komplexes dadurch, dass es das ionisierte Blei komplex zu binden vermag, wobei infolge grösserer Stabilität des Blei- im Vergleich zum Calcium-Komplex, das Calcium durch das Blei ersetzt wird:



Es kommt unter der "Mosatil"-Therapie zu einer Steigerung der Bleiausscheidung; Anaemie, basophile Tüpfelung der Erythrocyten, Porphyrinurie und subjektive Beschwerden sollen günstig beeinflusst werden.

Im Gegensatz zum Glutathion und zum Dimerkaptopropanol ist beim Di-Na-Salz des Ca-ADT-Komplexes die Entgiftungsfunktion nicht an Thiolgruppen gebunden.

EIGENE UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE.

a.) Die Versuchsanordnung.

Um den Blutglutathionspiegel unter dem Einfluss des intravenös injizierten komplexen Calcium-Natrium-Salzes der Aethylendiamintetraessigsäure ("Mosatil", Bayer-Leverkusen) zu beobachten, bestimmten wir zunächst den Glutathiongehalt des Blutes kurz vor der Injektion von "Mosatil" und bezeichneten diesen Wert als den 0-Wert.

Sofort im Anschluss an diese erste Blutentnahme injizierten wir 10 ccm "Mosatil" intravenös.

Wir entnahmen dann nach 2, nach 4, nach 24 und nach 48 Stunden Blut aus der Vene und bestimmten sofort den Glutathionwert.

Die Patienten unterlagen für die Dauer des Versuches keiner besonderen Ernährungsvorschrift; auch wurden die jeweiligen therapeutischen Massnahmen (Behandlung mit Prohepar, Purinor etc.) nicht unterbrochen.

Die Mehrzahl der 40 von uns untersuchten Fälle war leberkrank: 18 litten an Lebercirrhose, und 10 waren an Hepatitis epidemica erkrankt; die restlichen 12 Patienten waren klinisch lebergesund.

In keinem der von uns untersuchten Fälle traten bei der intravenösen Injektion von "Mosatil" irgendwelche Nebenerscheinungen auf, insbesondere wurde in keinem Falle während der Injektion das Auftreten eines Wärmegefühls angegeben.

b.) Tabellarische Zusammenstellung der Untersuchungsergebnisse.

1.) Lebergesunde Patienten.

Fall Nr.	0-Wert mg%	2h-Wert mg%	4h-Wert mg%	24h-Wert mg%	48h-Wert mg%
1.	48.5	42.7	42.4	43.0	48.2
2.	45.1	41.8	42.1	43.0	44.8
3.	46.7	43.3	39.3	38.7	44.5
4.	44.8	41.1	39.0	39.6	41.5
5.	40.8	40.2	43.0	42.7	43.0
6.	45.4	45.4	41.8	42.1	44.8
7.	54.6	52.2	50.4	55.9	55.3
8.	55.9	52.2	48.5	44.1	44.1
9.	40.5	43.0	43.5	43.5	43.5
10.	41.1	42.4	49.1	49.7	42.5
11.	42.4	42.4	42.4	45.4	44.1
12.	42.4	49.1	48.5	45.4	48.5

2. Patienten mit Hepatitis epidemica.

Fall Nr.	0-Wert mg%	2h-Wert mg%	4h-Wert mg%	24h-Wert mg%	48h-Wert mg%
1.	47.3	42.4	41.1	39.9	38.1
2.	37.5	36.8	32.5	31.9	27.6
3.	36.8	35.0	31.3	30.7	27.0
4.	39.3	36.2	33.2	33.2	33.8
5.	38.7	34.1	33.5	34.4	34.4
6.	39.6	37.5	36.2	36.8	37.1
7.	41.1	36.8	36.2	38.1	40.5
8.	36.2	35.0	35.6	35.6	35.9
9.	44.2	39.3	38.7	40.5	41.8
10.	25.8	25.8	25.8	26.4	26.4

3. Patienten mit Lebercirrhose.

Fall Nr.	0-Wert mg%	2h-Wert mg%	4h-Wert mg%	24h-Wert mg%	48h-Wert mg%
1.	44.2	36.8	35.3	29.5	27.0
2.	43.0	39.3	39.9	44.1	44.1
3.	38.4	34.4	33.8	32.9	31.0
4.	36.8	34.4	34.4	35.0	36.8
5.	36.8	34.1	33.8	34.1	33.8
6.	33.5	33.5	29.8	32.9	32.5
7.	30.7	30.7	27.3	26.1	28.6
8.	29.2	28.2	25.8	28.6	30.4
9.	40.5	45.4	43.6	47.3	41.1
10.	29.5	35.9	35.6	35.6	32.2
11.	28.2	30.4	30.4	22.1.	28.6
12.	25.2	28.2	32.2	20.0	21.2
13.	44.2	43.0	43.0	43.0	43.3
14.	31.6	31.0	30.7	32.9	30.7
15.	29.5	29.8	31.3	29.2	31.3
16.	27.0	27.0	27.0	27.0	24.0
17.	23.6	24.0	23.3	25.8	24.3
18.	26.4	25.8	25.8	25.2	25.2

c.) Graphische Darstellung der Untersuchungsergebnisse.

Auf den folgenden Seiten sind die oben tabellarisch zusammengefaßten Glutathionkurven graphisch dargestellt, und zwar:

Lebergesunde

Fall Nr.1.-4.
Fall Nr.5.-8.
Fall Nr.9.-12.

Kurvenblatt Nr.1.
Kurvenblatt Nr.2.
Kurvenblatt Nr.3.

Hepatitis epid.

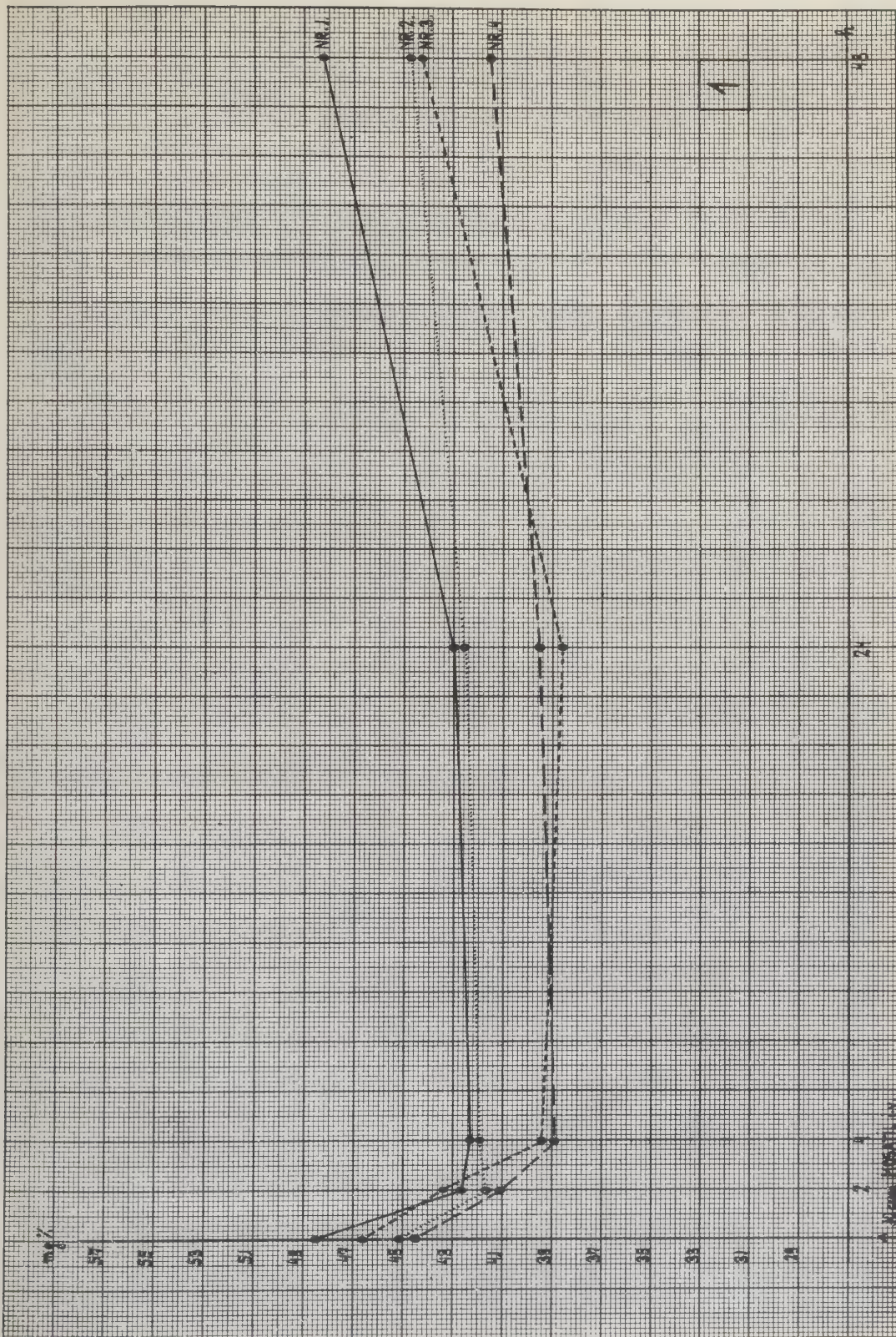
Fall Nr.1.-5.
Fall Nr.6.-10.

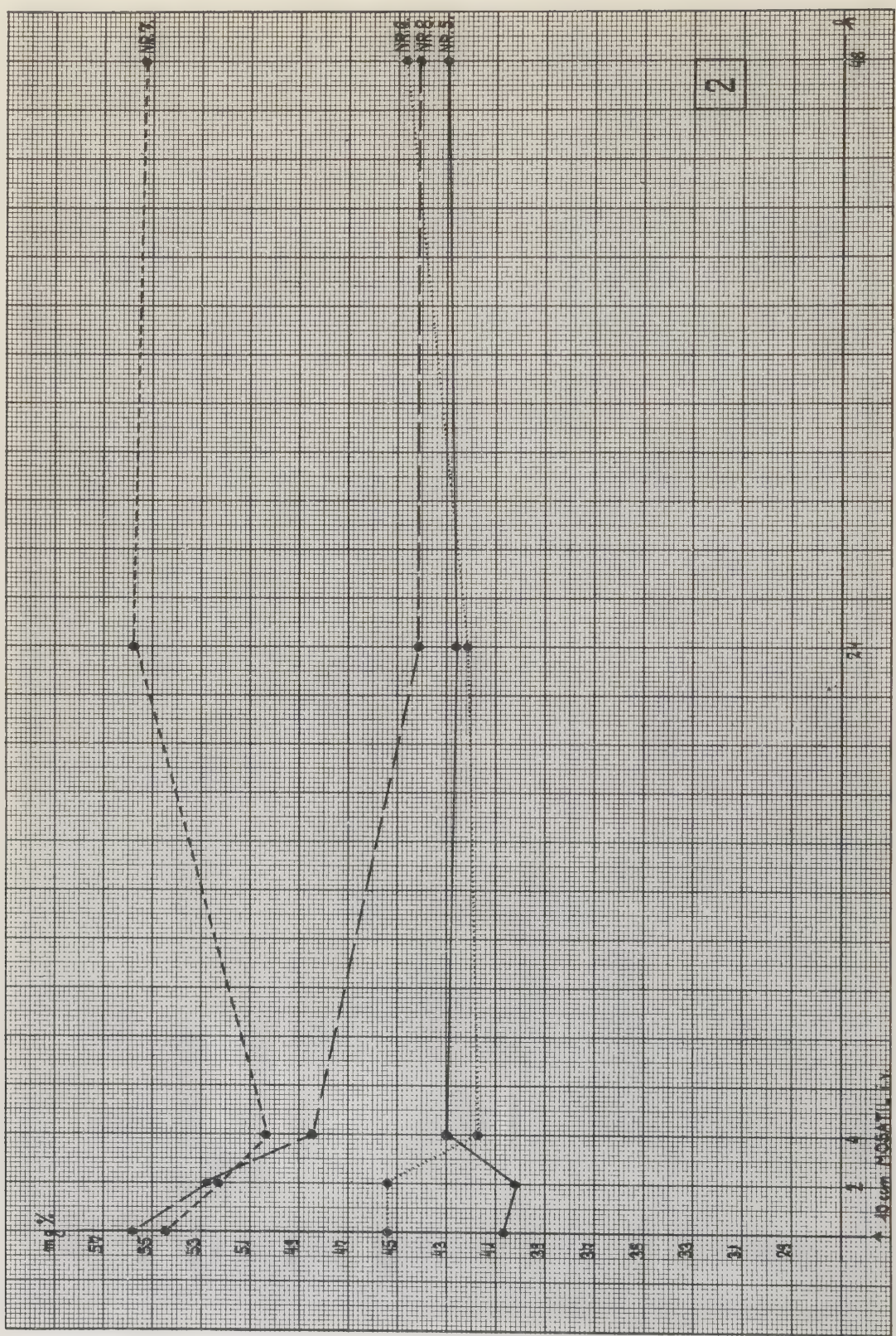
Kurvenblatt Nr.4.
Kurvenblatt Nr.5.

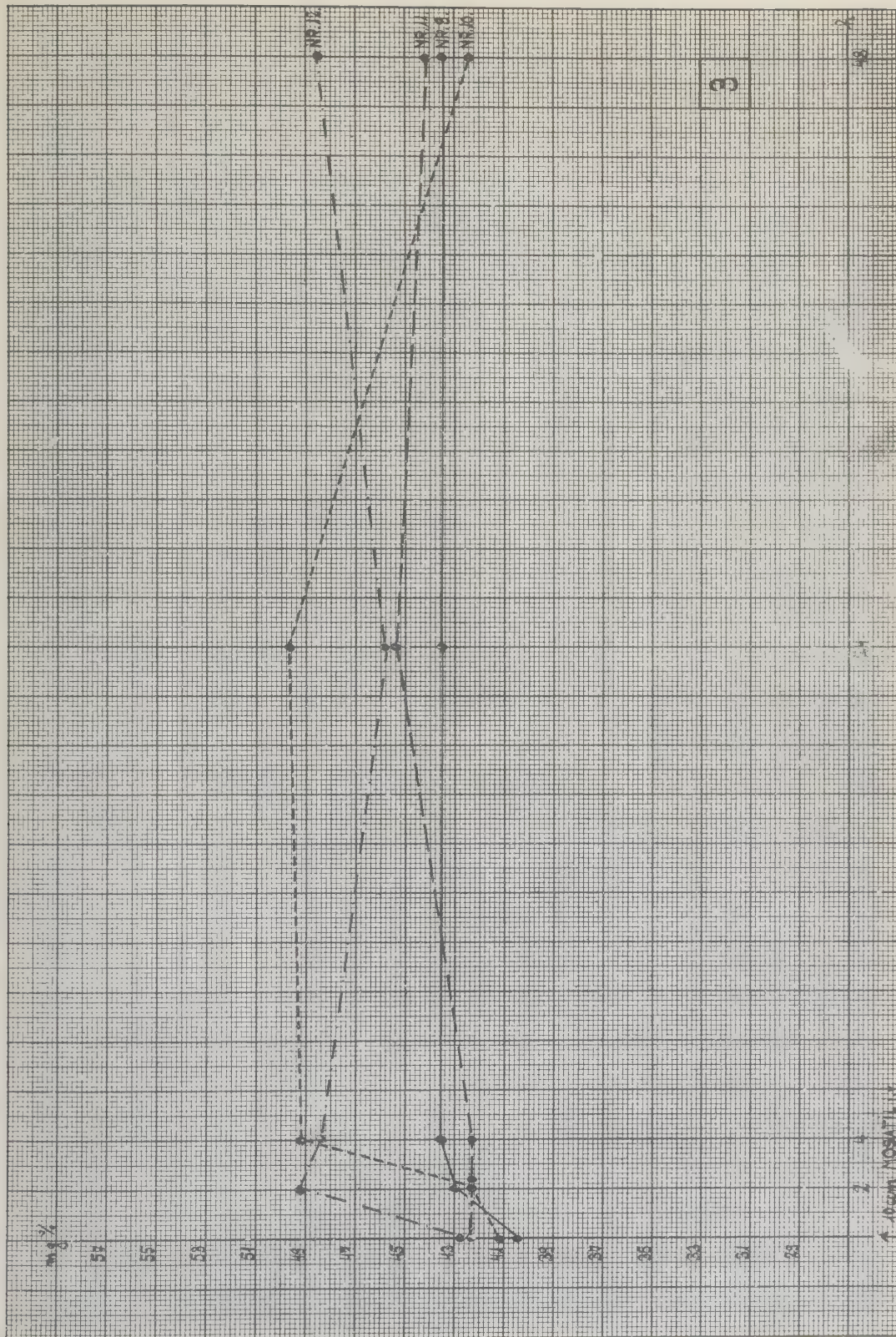
Lebercirrhose

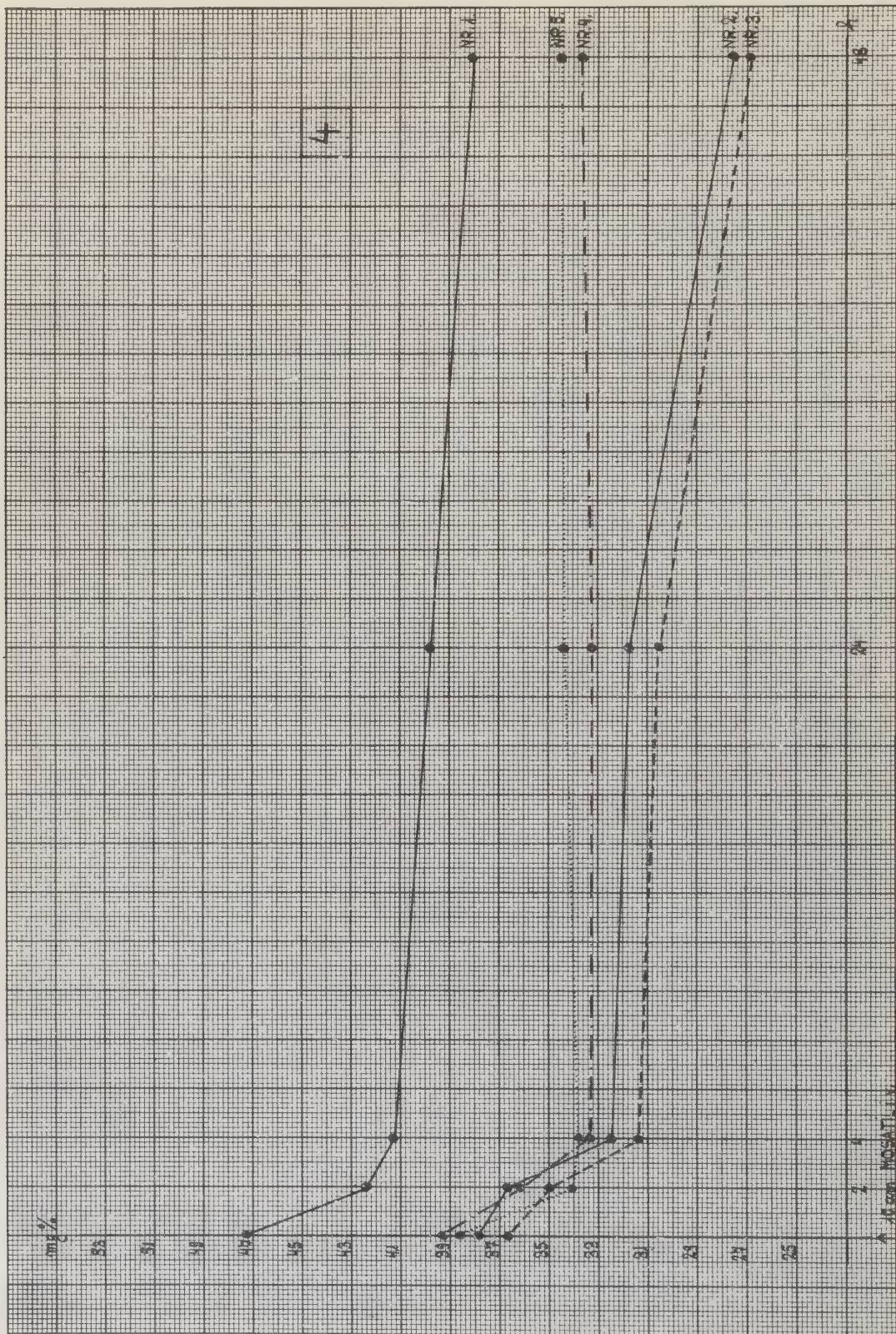
Fall Nr.1.-4.
Fall Nr.5.-8.
Fall Nr.9.-12.
Fall Nr.13.-15.
Fall Nr.16.-18.

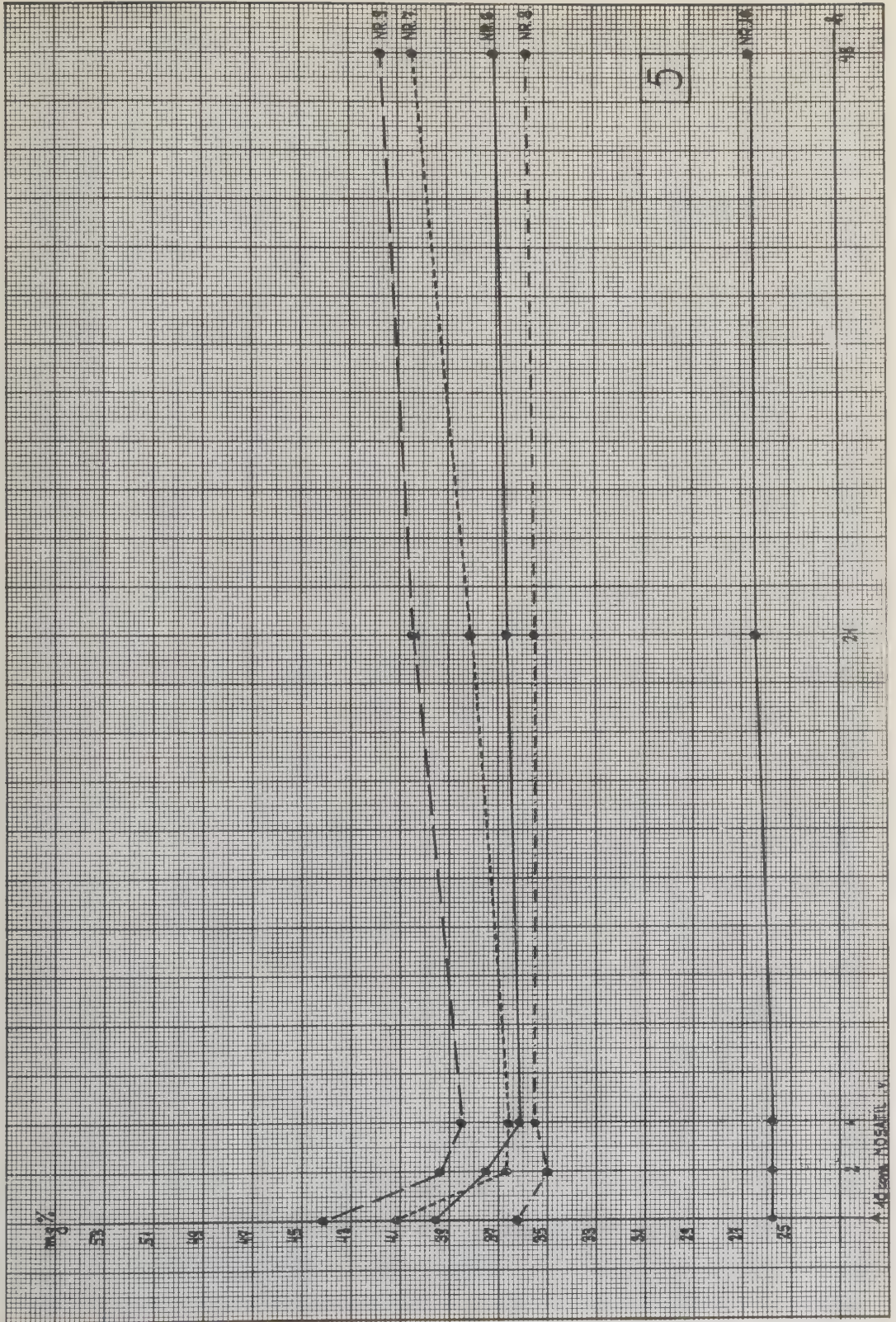
Kurvenblatt Nr.6.
Kurvenblatt Nr.7.
Kurvenblatt Nr.8.
Kurvenblatt Nr.9.
Kurvenblatt Nr.10.

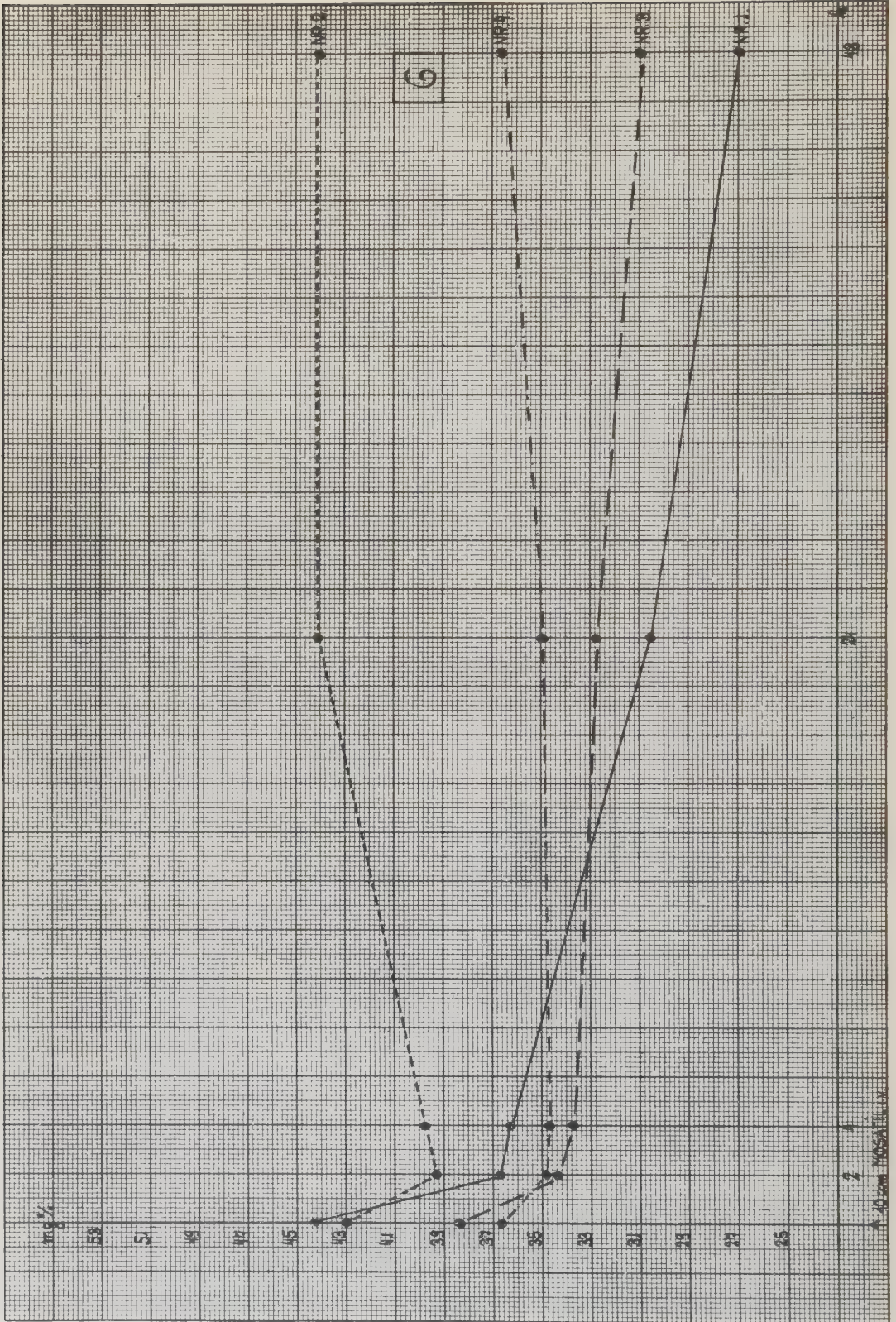


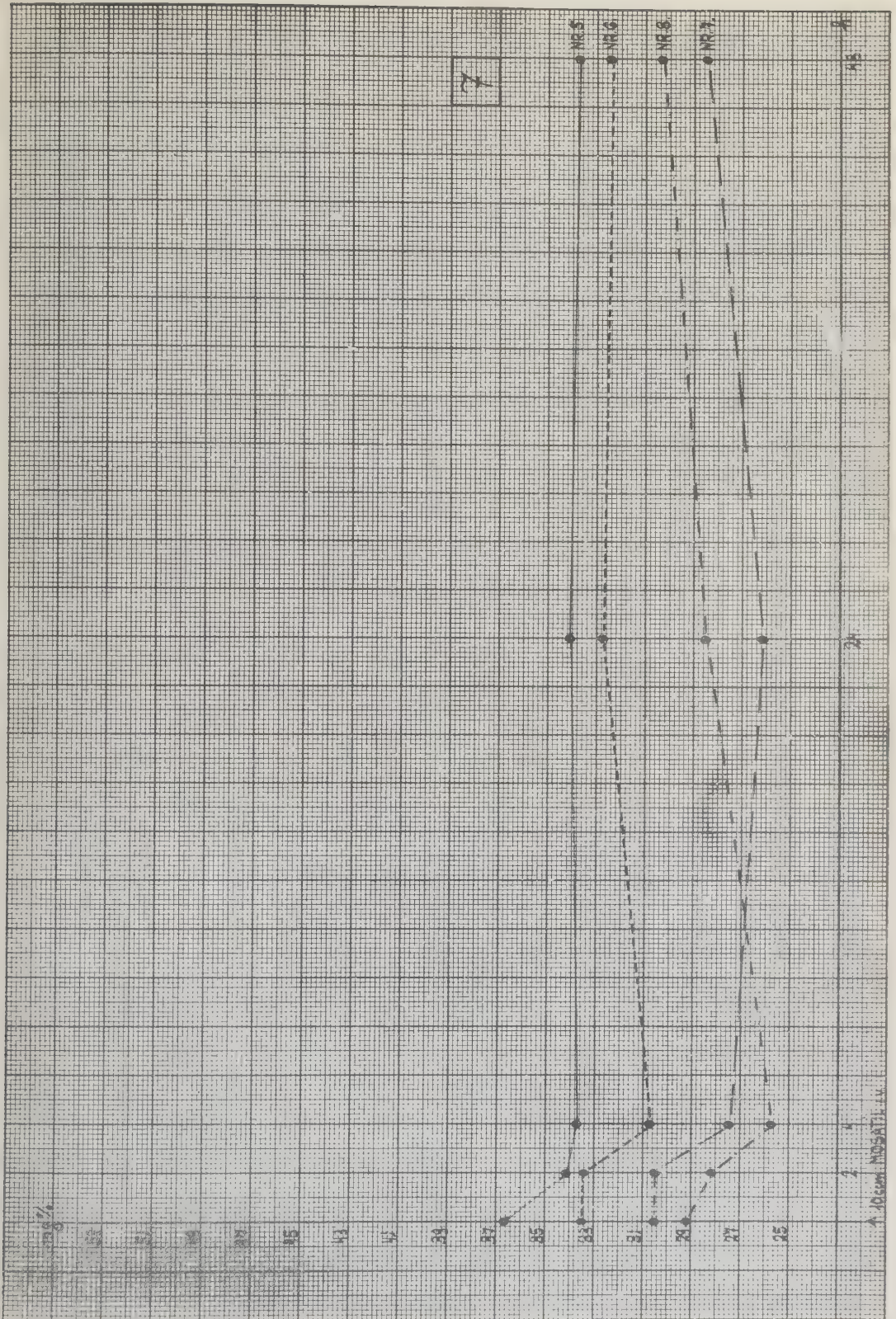


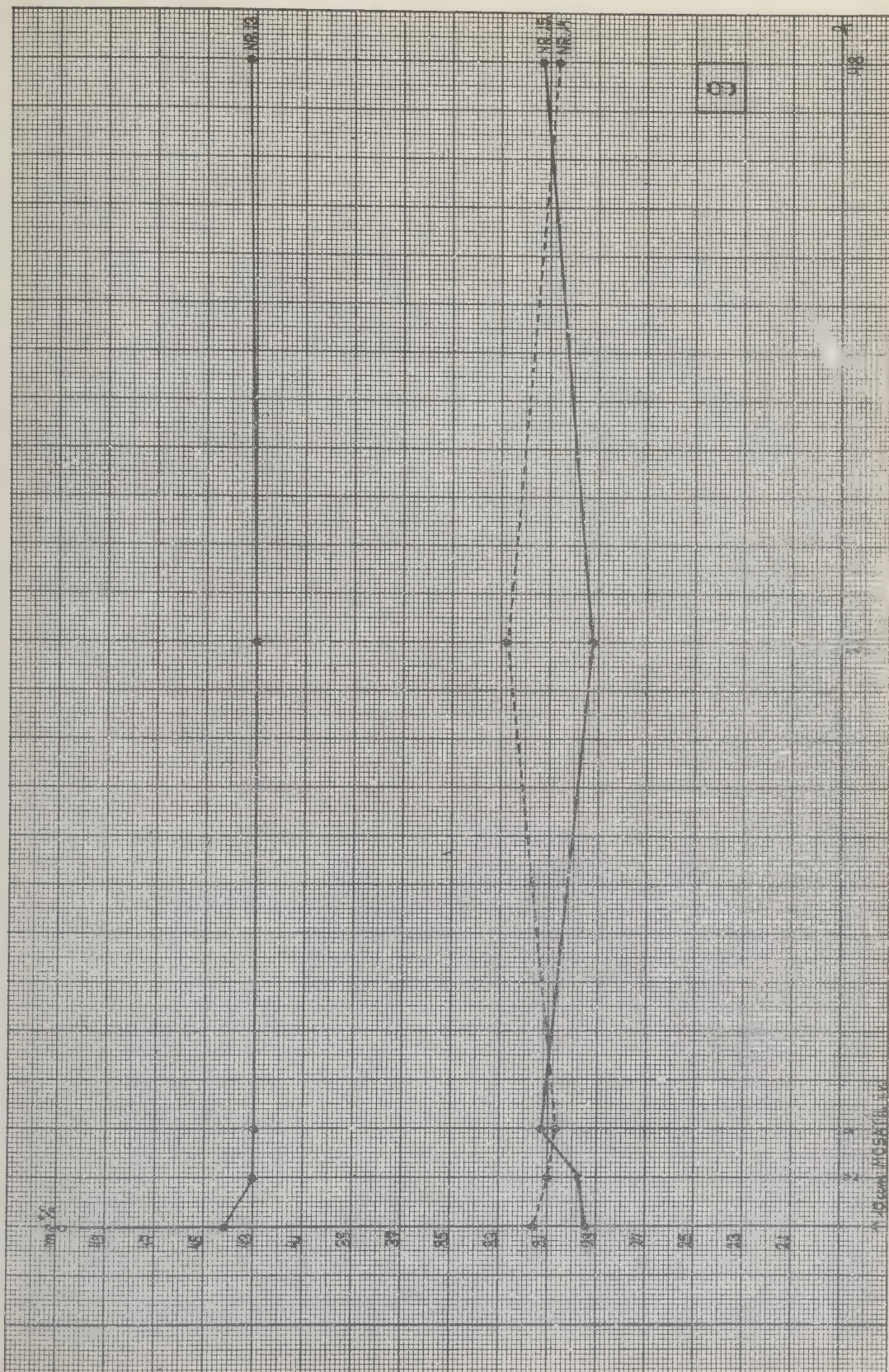


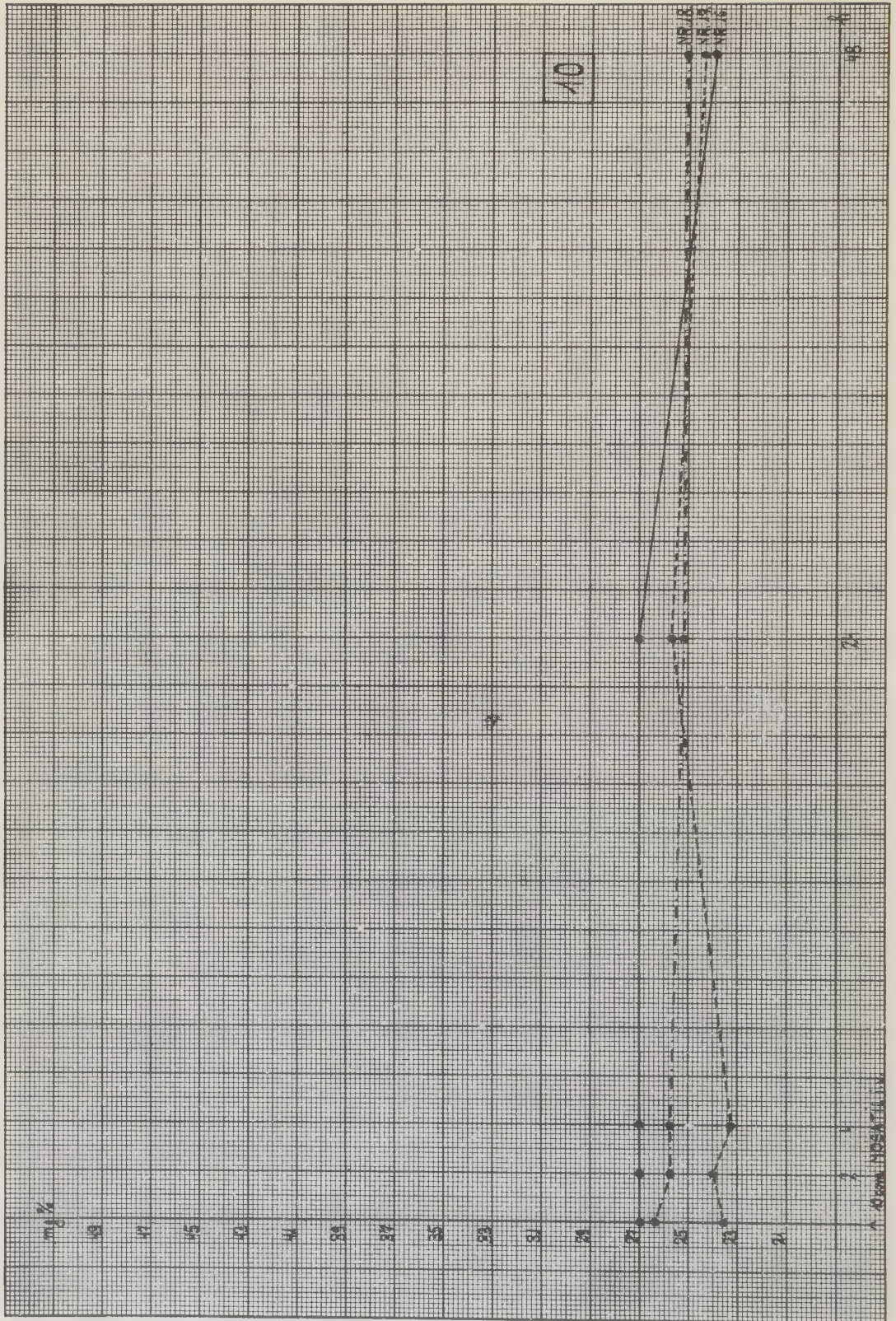












BESPRECHUNG DER UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE.

Besprechung der Untersuchungsergebnisse.

Bei den 12 von uns untersuchten lebergesunden Patienten sahen wir in 7 Fällen nach der intravenösen Injektion von 10 ccm "Mosatil" ein deutliches Absinken der Glutathion-Werte des Blutes (Fälle Nr.1.,2.,3.,4.,6.,7. u. 8.); in 5 Fällen dagegen stiegen die Glutathionwerte nach der "Mosatil"-Injektion deutlich an (Fälle Nr.5.,9.,10.,11. u. 12.). Der stärkste Abfall beziehungsweise Anstieg des Blut-Glutathionspiegels wurde dabei in den meisten Fällen in den ersten 4 Stunden nach der Injektion beobachtet. In 10 von 12 Fällen war der Glutathionwert nach 48 Stunden etwa wieder zum Ausgangswert zurückgekehrt; in einem Fall (Nr.8) lag er deutlich unter dem Ausgangswert, in einem anderen Fall (Nr.12.) deutlich über dem Ausgangswert.

Bei den 10 von uns untersuchten Fällen von Hepatitis epidemica beobachteten wir in 9 Fällen (Fälle Nr.1.-9.) nach der Injektion von "Mosatil" ein Absinken des Glutathionspiegels in den ersten 4 Stunden; in einem Fall (Nr.10.) wurde der Glutathionwert durch das "Mosatil" nicht deutlich beeinflusst. Auffallend war das Fehlen des Wiederanstiegs der Glutathionkurven nach 48 Stunden in 5 Fällen (Fälle Nr.1.-5.); die Glutathionwerte sanken hier zum Teil sogar unter den 4-Stunden-Wert ab. In den restlichen 4 Fällen (Fälle Nr.6.-9.) kam es zwar zu einem Wiederanstieg der Glutathionkurven, jedoch wurde der Ausgangswert nach 48 Stunden nur in 2 Fällen wieder erreicht.

Bei den 18 von uns untersuchten Fällen von Cirrhosis hepatis sahen wir in 8 Fällen (Fälle Nr.1.-8.) ein deutliches Absinken der Glutathionwerte in den ersten 4 Stunden nach der "Mosatil"-Injektion, wobei es nur in 4 Fällen wieder zu einem deutlichen Anstieg des Glutathionspiegels nach 48 Stunden kam. In 4 Fällen (Nr.9.-12.) kam es nach der Injektion in den ersten 4 Stunden zu einem Anstieg der Glutathionwerte, dem aber in 2 Fällen nach 24 Stunden ein beträchtliches Absinken des Glutathionspiegels folgte. In 6 Fällen (Fälle Nr.13.-18.) war die "Mosatil"-Injektion ohne deutlichen Effekt auf die Glutathionwerte.

Lebergesunde Patienten.

Gesamtzahl	Absinken des Glut.-Spiegels	Anstieg des Glut.-Spiegels	ohne deutlichen Effekt	Ausgangswert nach 48 h wieder erreicht.
12 Fälle	in 7 Fällen	in 5 Fällen	kein Fall	in 10 Fällen

Fälle von Hepatitis epidemica.

Gesamtzahl	Absinken des Glut.-Spiegels	Anstieg des Glut.-Spiegels	ohne deutlichen Effekt	Ausgangswert nach 48 h wieder erreicht.
10 Fälle	in 9 Fällen	in 0 Fällen	1 Fall	in 2 Fällen

Fälle von Cirrhosis hepatis.

Gesamt- zahl	Absinken des Glut.-Spiegels	Anstieg des Glut.-Spiegels	ohne deutlichen Effekt	Ausgangswert nach 48 h wie- der erreicht
18 Fälle	in 8 Fällen	in 4 Fällen	6 Fälle	in 6 Fällen

Das Absinken des Glutathionspiegels, das in der Mehrzahl der Fälle nach der "Mosatil"-Injektion von uns beobachtet wurde, besagt, dass die Zahl der jodometrisch erfassbaren SH-Gruppen des Blutes unter dem Einfluss des Di-Na-Salzes des Ca-ADT-Komplexes abnimmt. Der rasche Eintritt dieser Wirkung spricht unseres Erachtens gegen eine Hemmung der Glutathionsynthese in der Leber durch das injizierte "Mosatil", es dürfte sich vielmehr eher um eine direkte und sofort einsetzende Blockierung des im Blute vorhandenen Glutathions handeln. Mit der fortschreitenden Eliminierung des Salzes steigt dann der Glutathionspiegel des Blutes langsam wieder an.

Der in einigen Fällen beobachtete schnelle Anstieg des Glutathionspiegels nach der "Mosatil"-Injektion und das in anderen Fällen beobachtete Fehlen grösserer Schwankungen der Glutathionwerte könnten ihre Erklärung darin finden, dass die primäre Blockierung des Blutglutathions sekundär die Leber im Sinne einer Gegenregulation (HELBIG, 12) zur Glutathionsynthese und -ausschüttung anregt, was in den einen Fällen nach Art einer überschüssenden Reaktion zu einem Anstieg der titrierbaren SH-Gruppen des Blutes führt, während in den anderen Fällen die Blockierung von SH-Gruppen und damit das Abfallen des Glutathionspiegels durch frisch in das Blut gelangendes Glutathion kompensiert wird.

Für diese Hypothese spricht auch das Fehlen des Wiederanstiegs der Glutathionkurve bei einigen Fällen von Hepatitis epidemica und von Cirrhosis hepatis; hier scheint die Leber nicht in der Lage zu sein, den Glutathionspiegel des Blutes in kürzerer Zeit wieder auf den Ausgangswert zurückzubringen. In allen anderen Fällen von Lebercirrhose ist, was die Fähigkeit zur Normalisierung des künstlich gesenkten Glutathionspiegels anbelangt, kein Unterschied zur gesunden Leber festzustellen; das hier noch vorhandene funktionstüchtige Leberparenchym reicht zur Konstanthaltung des, meist unter der Norm liegenden, Blutglutathionspiegels aus.

Die grundlegende Verschiedenartigkeit in der Wirkung von "BAL" und von "Mosatil" bei der Hepatitis epidemica beruht offenbar darauf, dass das SH-haltige 2,3-Dimerkaptopropanol gegenüber dem Glutathion als Substituent auftritt, während das Di-Na-Salz des Ca-ADT-Komplexes gegenüber dem Glutathion möglicherweise die Rolle einer zu entgiftenden Substanz spielt.

ZUSAMMENFASSUNG.

Zusammenfassung.

Im ersten Teil der Arbeit werden aus der Literatur Untersuchungen über den Blutglutathionspiegel mitgeteilt, soweit die Ergebnisse dieser Untersuchungen im Rahmen der vorliegenden Arbeit von Interesse sind.

Im zweiten Teil der Arbeit werden die entgiftenden Eigenschaften des 2,3-Dimerkaptopropanols (BAL) und des komplexen Calcium-Natrium-Salzes der Aethylendiamintetraessigsäure ("Mosatil", Bayer-Leverkusen) besprochen.

Im dritten Teil der Arbeit werden eigene Untersuchungsergebnisse über den Einfluss einer intravenösen Injektion von "Mosatil" auf den Glutathionspiegel des Blutes tabellarisch und graphisch dargestellt; die Verschiedenheiten des Verlaufes der Glutathionkurven unter "Mosatil" bei Lebergesunden, bei Fällen von Hepatitis epidemica und bei Fällen von Cirrhosis hepatis werden diskutiert.

LITERATURVERZEICHNIS.

- (1) LEHNARTZ, E. Einführung in die chemische Physiologie; 10. Auflage; Springer-Verlag 1952
- (2) FREUDENBERG, K. Organische Chemie; 6. Auflage; Verlag Quelle & Meyer, Heidelberg 1948
- (3) WIELAND Zit. bei GROS und KIRNBERGER (4)
- (4) GROS, H. und KIRNBERGER, E. J. Zschr. klin. Med. 150, 37 (1952)
- (5) UJSAGKI-PECS, P. Erg. inn. Med. 62, 1130 (1942); zit. bei ANDRES (14)
- (6) v. DESCHWANDEN, J. Schweiz. med. Wschr. 1939: 642; zit. bei ANDRES (14)
- (7) HENNEMANN, D. H.; ALT-SCHULE, M. D. u. GONCZ, R. M. Metabolism, Baltimore 4, 433 (1955). Ref. Kongr. zbl. inn. Med. 170, 20 (1956)
- (8) BARBARO-FORLEO, G. u. CATTANEO, F. Sperimentale, Firenze 90, 487 (1936). Ref. Kongr. zbl. inn. Med. 90, 567 (1937)
- (9) BINET, L. u. WELLER, G. C. r. Acad. Sci. Paris 201, 992 (1935). Ref. Kongr. zbl. inn. Med. 86, 30 (1936)
- (10) BINET, L. u. GOUDARD, H. Rev. méd.-chir. mal. foie 12, 377 (1937). Ref. Kongr. zbl. inn. Med. 95, 213 (1938)
- (11) NABESHIMA, KIYOSHI Okayama igakkai zasshi 49, 554 und 898 (1937). Ref. Kongr. zbl. inn. Med. 91, 27 (1937) und 92, 35 (1938)
- (12) HELBIG, G. Zschr. Kinderhk. 77, 17 (1955). Ref. Kongr. zbl. inn. Med. 168, 332 (1956)
- (13) VOIT, K. Münch. med. Wschr. 1954: 476
- (14) ANDRES, E. J. Inaug.-Diss. Mainz (1952)
- (15) LANG, K. Der intermediäre Stoffwechsel; Springer-Verlag 1952
- (16) RAUSCH, L. Aerztl. Forschg. 1950: 583
- (17) LANG, K. Mündliche Mitteilung an GROS, H.
- (18) GROS, H. und KIRNBERGER, E. J. Dtsch. med. Wschr. 1954: 1627
- (19) VILLAR SALINAS, J. An. med. int. 1, 69 (1932). Ref. Kongr. zbl. inn. Med. 67, 372 (1932)
- (20) ACHARD, CH.; LEVY, J. u. GUTHMANN, G. Bull. Acad. méd., Paris III. s., 107, 566 (1932). Ref. Kongr. zbl. inn. Med. 67, 787 (1932)
- (21) FORNIELES ULIBARRI, F. Arch. espan. oncol. 1, 349 (1930). Ref. Kongr. zbl. inn. Med. 63, 293 (1931)
- (22) BINET, L. u. ARNAUDET, A. C. r. Soc. Biol. Paris 110, 24 (1932). Ref. Kongr. zbl. inn. Med. 67, 33 (1932)
- (23) VARELA, B.; MUNILLA, A. u. DUOMARCO, J. C. r. Soc. Biol. Paris 111, 533 (1932). Ref. Kongr. zbl. inn. Med. 69, 468 (1933)
- (24) GROS, H. und KIRNBERGER, E. J. Klin. Wschr. 1952: 661
- (25) GROOTE, J. de und VANDEN-BROUCKE, J. Acta gastro-enterol. Belg. 19, 97 (1956). Ref. Kongr. zbl. inn. Med. 172, 66 (1956)
- (26) HELBIG, H. Zschr. Kinderhk. 74, 622 (1954). Ref. Kongr. zbl. inn. Med. 158, 337 (1955)
- (27) OZEKI, TADAHISA u. MAENO, NAOICHI J. Kyoto prefect. med. univ. 53, 970 (1953). Ref. Kongr. zbl. inn. Med. 157, 28 (1955)

- (28) PANSINI, R.; PIRE, E. Boll. Soc. ital. biol. sper. 29, 1629 (1953).
Ref. Kongr. zbl. inn. Med. 152, 223 (1954)
- (29) MOLLER, K. Pharmakologie; 2. deutsche Auflage;
Benno Schwabe-Verlag Basel 1953
- (30) JANOVIČS und TAKO Schweiz. med. Wschr. 1950: 35; zit. bei
GROS u. KIRNBERGER (4)
- (31) PLETSCHER, A. Schweiz. med. Wschr. 1955: 128
- (32) REINL, W. Arch. Gewerbepath., Berlin 13, 721
(1955)
- (33) REINL, W. Zschr. f. Erzbergbau u. Metallhüttenwesen
8, 7, 325 (1955)
- (34) REINL, W. Zbl. Arbeitsmed., Darmstadt 6, 1, 5 (1956)
- (35) SIDBURY, I. B. Amer. J. Med. Sc. 1955: 932
- (36) TEISINGER, J. und Arch. Gewerbepath., Berlin 1956: 579
SRBOVA, J.
- (37) LENDLE, L. Münch. med. Wschr. 1956: 968

Herrn Professor Dr.med.Helmut Gros danke ich
ergebenst für die lebenswürdige Überlassung
des behandelten Themas.

L E B E N S L A U F

Am 16. Juni 1930 wurde ich als Sohn des Heinrich Jöckel und seiner Ehefrau Dorothea geb. Lauff in Sobernheim/Nahe geboren.

Mein Vater ist Beamter der Bundesfinanzverwaltung; er ist als Zollrat am Hauptzollamt Wiesbaden tätig.

Die mit dem Berufe meines Vaters verbundenen häufigen Versetzungen brachten es mit sich, dass ich im Verlaufe meiner Schulausbildung mehrmals die Schule wechseln musste. So besuchte ich die Oberschule in Cochem/Mosel, das Jakob-Wimpheling-Gymnasium in Schlettstadt/Elsass und schliesslich das Realgymnasium in Sobernheim/Nahe, bis ich im Jahre 1948 vor dem Staatlichen Prüfungsausschuss in Bad Kreuznach meine Reifeprüfung ablegte.

Mein medizinisches Studium absolvierte ich an den Universitäten Mainz und Innsbruck. 1956 legte ich vor dem Prüfungsausschuss in Mainz das ärztliche Staatsexamen ab.

Seit dem 1. Dezember 1956 bin ich als Pflichtassistent an der Medizinischen Universitätsklinik in Mainz tätig.

